

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 10.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	90
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	92
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	116

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms.....	20
Tabelle 3-2: Risikoerhöhende und risikoreduzierende Faktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms	21
Tabelle 3-3: Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach WHO (2014)	24
Tabelle 3-4: Grad der Entdifferenzierung beim Endometriumkarzinom	24
Tabelle 3-5: FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (2020)	25
Tabelle 3-6: Risikostratifizierung entsprechend ESGO, ESTRO und ESP	27
Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) für Deutschland.....	31
Tabelle 3-8: Übersicht der Überlebensraten für Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland	32
Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland in den Jahren 2013-2017	33
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	34
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Deutschland ...	36
Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Stadium an der Gesamtheit der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55)	37
Tabelle 3-14: Anzahl an Patientinnen in der GKV	39
Tabelle 3-15: Ableitung der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-21: Jährliche Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	100
Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	102
Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	105
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen	23
Abbildung 3-2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2015-2016.....	26
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2015-2016 je 100.000.....	32
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Centralized Review
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Death certificate only
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
E	Estrogen/Östrogen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIC	Endometrial intraepithelial carcinoma
EPAR	European Public Assessment Report
EPCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOG	Gynecologic Oncology Group
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

Abkürzung	Bedeutung
i. v.	Intravenös
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma
LVSI	Lymphovascular space invasion (Lymphgefäßeinbruch)
M	Metastase
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLH1	MutL Homolog 1
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MSH2	MutS Homolog 2
MSH6	MutS Homolog 6
MSI-H	Microsatellite Instability Hypermutated (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
N	Node (Lymphknoten)
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSMP	No Specific Molecular Profile (unspezifisches molekulares Profil)
o. g.	Oben genannte
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
P	Progestagen

Abkürzung	Bedeutung
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
p53abn	p53 abnormal
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PMS2	PMS1 protein homolog 2
POLE	DNA-Polymerase Epsilon
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
T	Tumor
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TP53	Tumor protein p53
u. a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
UICC	Union for International Cancer Control
v. a.	Vor allem

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist durch die Zulassung vom 15.11.2021 „in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während

oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt“ (1).

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 30. Oktober 2020 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer 2020-B-236). Darin wurde für die o.g. Indikationserweiterung seitens des G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definiert (2):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Des Weiteren wurde diese durch folgende geeignete Behandlungsoptionen konkretisiert:

Endokrine Therapie:

- Medroxyprogesteronacetat,
- Megestrolacetat;

Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:

- Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
- Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel;

sowie eine Best-Supportive-Care alleine (2).

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD) folgt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT. Im vorliegenden Dossier erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Therapieoption Doxorubicin“ (siehe Modul 4 A). Des Weiteren sieht MSD die Monotherapie mit Paclitaxel als weitere nicht zu vernachlässigende Therapieoption im Anwendungsgebiet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA-Beratung

Gegenstand des o.g. Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 30. Oktober 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-236) hinsichtlich der zVT war das zum Zeitpunkt der Antragstellung für die Dossierberatung als möglich erachtete Anwendungsgebiet

- „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom angezeigt, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind.“

Die definierte zVT als Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift festgehalten (2).

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu:

- „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“

Aus Sicht von MSD handelt es sich bei diesen Anpassungen lediglich um eine geringfügige Änderung des Anwendungsgebiets, die keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA Beratung ausüben.

MSD folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und sieht in Anbetracht des vorliegenden Anwendungsgebietes der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bzw. der Leitlinienempfehlungen einen hohen therapeutischen Stellenwert von Doxorubicin. Des Weiteren sieht MSD die Monotherapie mit Paclitaxel als weitere bedeutende Therapieoption im Anwendungsgebiet.

Beschreibung des hohen therapeutischen Stellenwerts der Monotherapien mit Doxorubicin bzw. mit Paclitaxel

Das vorliegende Anwendungsgebiet umschließt Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie. Die S3-Leitlinie führt aus, dass die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv beim Endometriumkarzinom nicht erwiesen ist. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms gelten Anthrazykline, Taxane und Platinsalze (3). In der vorliegenden Therapiesituation, also nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach Platin-basierter Chemotherapie, kommt eine erneute Therapie mit einem Platinsalz in der Regel nicht mehr in Betracht. Es verbleiben für eine unmittelbare Folgetherapie eine Chemotherapie ohne Platin oder die endokrine Therapie. In der S3-Leitlinie wird mit

starkem Konsens ausgeführt, dass es keine Daten gebe, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt. Auf Basis eines Evidenzgrades¹ von 3 kann die endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv erwogen werden, allerdings sei bei östrogen- und/oder progesteron-rezeptornegativem Endometriumkarzinom eine endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat mit geringen Ansprechraten verbunden (3). Ethier et al. bestätigt mittels einer metaanalytischen Zusammenfassung von Studien, die die endokrine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms untersuchen, diese Beobachtung (4). Folgerichtig ist Megestrolacetat ausschließlich für Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven (und hochdifferenziertem (G1/G2)) Endometriumkarzinom zugelassen (5). Die endokrine Therapie hat somit für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine untergeordnete Bedeutung. Es verbleibt für die betroffenen Patientinnen eine Chemotherapie, die auf Basis eines Evidenzgrades¹ von 1 empfohlen wird (3). Die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin. Folgerichtig wird die Monotherapie mit Doxorubicin sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der gemeinsamen Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), die European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) sowie die European Society of Pathology (ESP) für das vorliegende Anwendungsgebiet empfohlen: *There is no standard of care for second- line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies* (6).

Somit muss einer Behandlung mit Doxorubicin unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und des Zulassungsstatus ein besonders hoher therapeutischer Stellenwert eingeräumt werden.

Neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen im Rahmen der zVT, sieht MSD außerdem eine Monotherapie mit Paclitaxel als für den deutschen Versorgungskontext relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Paclitaxel ist zwar für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen, wird jedoch ebenso wie eine Monotherapie mit Doxorubicin in Erwägung gezogen. Diese Therapieoptionen als Monotherapie sind vor allem bei Patientinnen mit Platin-haltiger Vortherapie die klinische Praxis, was dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht (3). Auch die ESGO, ESTRO und ESP sprechen sich in ihrer gemeinsamen, Ende 2020 publizierten Leitlinie für eine Behandlung mit Paclitaxel aus: *There is no standard of care for second- line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies* (6). Somit lässt sich aus den Leitlinien ableiten, dass die Evidenz für die Behandlung des fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms zwar eingeschränkt ist, jedoch die Behandlung mit Doxorubicin oder mit Paclitaxel empfohlen wird.

¹ Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011); beschreibt Evidenzgrade von 1 (hoch) bis 5 (niedrig)

Vorgehen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie

MSD wählt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT. Gegenüber dieser wurde die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib in der vorliegenden, bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 775 verglichen. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Für MSD entspricht der gewählte Komparator der Studie – wie bereits erläutert – den Leitlinienempfehlungen und ist prinzipiell zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens geeignet. Aufgrund der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne die Berücksichtigung der Monotherapie mit Paclitaxel stellt die bestverfügbare Evidenz die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Doxorubicin durch den Prüfarzt ausgewählt wurde. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen. Unterstützend werden Daten der gesamten Studienpopulation im Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Doxorubicin und Paclitaxel in Anhang 4 G dargestellt.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Veröffentlichung mit Beschlussfassung zu Dostarlimab

Am 02. Dezember 2021 wurde der Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab veröffentlicht. In den Tragenden Gründen wurde die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt ausgeführt:

*Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird als **weiterer geeigneter Komparator eine Monotherapie mit Paclitaxel ergänzt** (...)*

Bei der Aufnahme der Monotherapie Paclitaxel als geeignete Option der zVT handelt es sich um eine signifikante Änderung, der MSD folgt und bereits in den Ausführungen zum hohen therapeutischen Stellenwert der Monotherapien Doxorubicin und Paclitaxel im vorliegenden Dossier beschrieben hat. Die Änderung führt allerdings dazu, dass die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 relevant ist und nicht allein die Subpopulation der mit Doxorubicin behandelten Patientinnen.

Die formale Vorprüfung für das vorliegende Dossier erfolgte entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA vor dem Zeitpunkt der Veröffentlichung des Beschlusses und der Tragenden Gründe von Dostarlimab, da die Zulassung am 15. November 2021 erteilt wurde.

Bis zum Zeitpunkt der Anpassung der zVT mit dem Beschluss vom 02. Dezember 2021 hat sich MSD an der für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet zugrunde liegenden G-BA Beratung und der dort vom G-BA aufgeführten zVT orientiert.

Aufgrund der offensichtlichen Kurzfristigkeit dieser Änderung und der gegebenen Fristen zur Einreichung eines Nutzendossiers ist eine Umstrukturierung des gesamten Dossiers nicht möglich. Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 [Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel)] sind in Anhang 4-G dargestellt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2020-B-236.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-236. Stand: 30. Oktober 2020
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Version 1. 2018.

4. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2017;147(1):158-66.
5. Bausch Health Ireland Limited. Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. Stand: August 2020.
6. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition/Grundlagen des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom (Kodierung gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD, International Classification of Diseases]-10 als C54-C55, auch: Uteruskarzinom, Korpuskarzinom) ist eine maligne Neubildung (Neoplasie) der Gebärmutter, die vom epithelialen Anteil der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium) ausgeht. Krebs des Gebärmutterkörpers wird daher auch als Gebärmutter Schleimhautkrebs bezeichnet (1, 2).

Das Endometriumkarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte gynäkologische Malignität bei Frauen in westlichen, entwickelten Nationen (3). Allgemein gilt das Endometriumkarzinom als mit einer guten Prognose assoziiert, da der häufigste Subtyp das niedriggradige endometrioide Karzinom ist, und sich bei Diagnose typischerweise in einem früheren Stadium befindet (4). Dennoch sterben weltweit jährlich 42.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom, diese Fälle sind für 1,9 % aller krebsbedingten Todesfälle des weiblichen Geschlechts verantwortlich. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate wird in den Ländern mit der höchsten Inzidenz zwischen 72 % in Europa und 84 % in den USA angegeben (5).

In Deutschland werden jährlich etwa 11.090 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Endometriumkarzinom ist das fünfthäufigste Malignom der Frau und die häufigste

Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane. Eine von 50 Frauen erkrankt im Laufe des Lebens an einem Endometriumkarzinom, eine von 200 verstirbt daran (6).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Das Endometriumkarzinom wird in zwei Typen unterteilt (dualistisches Modell), die sich in ihrer Epidemiologie, Genetik, Prognose und Behandlung unterscheiden: den Östrogen-abhängigen Typ I sowie den Östrogen-unabhängigen Typ II (siehe auch Tabelle 3-1) (1, 7-9).

Das Typ-I-Karzinom stellt mit etwa 75-80 % die häufigere Variante dar (6, 8, 10). Vermutlich führt beim Typ-I-Karzinom ein Überschuss an Östrogenen (endogen oder exogen), der nicht oder nur unzureichend durch Gestagene antagonisiert wird, zunächst zu einer Endometriumhyperplasie. Histologisch entspricht dieser Typ den endometrialen Adenokarzinomen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung handelt es sich in den meisten Fällen um gut differenzierte und auf die Gebärmutter begrenzte Tumoren. Wesentliche, meist früh auftretende molekulare Veränderungen erfassen die Gene Phosphatase and tensin homolog (PTEN), Kirsten Rat Sarcoma (K-RAS) und β -Catenin sowie das Mismatch-Reparatur-System. Durch weitere Mutationen (v. a. im p53-Gen) kann sich ein zunehmend entdifferenziertes endometrioides Endometriumkarzinom ohne Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren entwickeln (1, 7, 8).

Etwa 10-15 % der Endometriumkarzinome gehören zum hormonunabhängigen Typ II, welche histopathologisch entweder als seröse oder klarzellige Karzinome beschrieben und entsprechend als gering differenziert klassifiziert werden. Auch in niedrigen Tumorstadien haben diese Karzinome eine sehr schlechte Prognose (7, 8, 10). Die Karzinome entstehen typischerweise aus atrophischem Endometrium über die Vorstufe eines endometrialen intraepithelialen Karzinoms und exprimieren keine Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren. Patientinnen mit einem Typ-II-Karzinom sind in der Regel älter, häufig schlank und weisen nicht die typischen Risikofaktoren der Östrogendominanz auf. Die einzigen bekannten Risikofaktoren sind das Alter und eine vorausgegangene Bestrahlung der Gebärmutter; die Rolle lebensstilbedingter oder genetischer Faktoren ist unklar (6, 8).

Im Rahmen des The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projektes wurden 2013 vier molekulare Subtypen von Endometriumkarzinomen differenziert, die sich durch ihre somatischen Mutationsraten, die Veränderungen der Anzahl an Genkopien und ihren Mikrosatelliten-Status unterscheiden: „Desoxyribonukleinsäure (DNA, Deoxyribonucleic Acid)-Polymerase Epsilon [POLE] ultramutated“, „Microsatellite Instability Hypermutated [MSI-H]“, „copy number low“ sowie „copy number high“ (5, 11). POLE-mutierte Karzinome (etwa 10 % aller Endometriumkarzinome) zeigen eine sehr hohe Mutationsrate und werden daher auch als ultramutiert bezeichnet. Bei Karzinomen mit MSI-H wird diese durch eine Defizienz von einem der Mismatch-Repair-Proteine (MutL Homolog 1 [MLH1], MutS Homolog 2 [MSH2], MutS Homolog 6 [MSH6] und PMS1 protein homolog 2 [PMS2]) hervorgerufen. Diese Karzinome weisen eine hohe Mutationsrate auf (hypermutiert). Der Subtyp copy number low zeichnet sich durch eine niedrige Mutationsrate aus. Copy number high (auch: serous like) ist vergleichbar mit der Einordnung Typ-II-Karzinom; diese Tumoren sind charakterisiert durch eine hohe

Frequenz an Alterationen der Anzahl an Genkopien und einer Häufigkeit von tumor protein p53 (TP53)-Mutationen von über 90 %; meist sind sie von seröser Grad-3-Histologie (12-14). Diese Subtypen gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Prognose sowie für risikoadaptierte Therapieentscheidungen (15). Die aktuelle S3-Leitlinie befindet sich zurzeit in Überarbeitung, die neue Version wird die molekulare Charakterisierung bei Initialdiagnose empfehlen (16).

Tabelle 3-1: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms

	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Östrogen-Bezug	ja	nein
Endometrium	meist Hyperplasie	meist Atrophie; EIC
Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren	meist positiv	meist negativ oder schwach positiv
Alter	55-65 Jahre	65-75 Jahre
Prognose	stadienabhängig, meist günstig	stadienabhängig, meist ungünstig
Stadium	meist FIGO-Stadium I	meist FIGO-Stadium II-IV
Histologischer Subtyp	endometrioid und Varianten; muzinös	serös, klarzellig
Molekulare Alterationen	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität β-Catenin-Mutationen K-RAS-Mutationen	p53-Mutationen E-Cadherin-Inaktivierung PIK3CA-Alteration
Molekulare Typen (TCGA)	POLE ultramutated, microsatellite instability hypermutedated, copy number low	copy number high (serous like)
DNA: Desoxyribonukleinsäure; EIC: Endometrial intraepithelial carcinoma; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; K-RAS: Kirsten Rat Sarcoma; PTEN: Phosphatase and tensin homolog; POLE: DNA-Polymerase Epsilon; TCGA: The Cancer Genome Atlas Quellen: (5, 17)		

Neben der endogenen oder exogenen Östrogenexposition des Endometriums existieren weitere heterogene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (1, 3) (siehe Tabelle 3-2). Die Risikofaktoren lassen sich in drei verschiedene Kategorien einteilen: reproduktive Faktoren (z. B. Nulliparität, späte Menopause), hormonelle Anwendung sowie andere Faktoren. Mehrere erbliche Syndrome sind mit dem Endometriumkarzinom assoziiert. Das häufigste ist das Lynch-Syndrom, früher als hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom bezeichnet. Es handelt sich um ein autosomal dominant vererbtes Syndrom,

verursacht durch eine Mutation in den Mismatch-Reparaturgenen (typischerweise MLH1, MSH2, PMS2 oder MSH6). In Abhängigkeit vom Ausmaß der Genmutation haben Frauen mit Lynch-Syndrom ein 40-70 %iges Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln (1, 3, 7, 18).

Ein wichtiger Risikofaktor ist das steigende Lebensalter. Bei den meisten Frauen wird das Endometriumkarzinom erst nach der Menopause diagnostiziert. Jüngere Patientinnen sind häufiger adipös, kinderlos und entwickeln tendenziell gut differenzierte Tumoren mit günstiger Prognose. Ein Risikofaktor für junge Frauen ist ein hoher Body-Mass-Index, da Fettgewebe in der Lage ist, durch Umwandlung von Androgenen Östrogen zu produzieren. Nulliparität und unregelmäßige Zyklen sind ebenfalls entscheidende Risikofaktoren für junge Frauen (1, 3).

Verschiedene Faktoren können das Risiko, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, senken. Regelmäßige körperliche Aktivität und ein aktiver Lebensstil können helfen, ein gesundes Gewicht zu halten und das Risiko weiterer Faktoren wie Bluthochdruck oder Diabetes zu senken. Die Verwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist signifikant mit einem Rückgang von Endometriumkarzinomen assoziiert (19). Bei Frauen unter Hormontherapie senkt die Zugabe von Progesteron nachweislich das Risiko für ein Endometriumkarzinom (20).

Tabelle 3-2: Risikoerhöhende und risikoreduzierende Faktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms

Risikoerhöhende Faktoren		Risikoreduzierende Faktoren
Nichtbeeinflussbar	Beeinflussbar	
<ul style="list-style-type: none"> • Zunehmendes Alter • Genetische Faktoren (z. B. Lynch-Syndrom) • Positive Familienanamnese bezüglich Endometrium- und/oder Kolonkarzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Body-Mass-Index • Langzeiteinnahme von Tamoxifen • Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz 	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Aktivität • Einnahme oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Einnahmedauer • Kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen
<ul style="list-style-type: none"> • Infertilität, frühe Menarche, späte Menopause • Polyzystisches Ovarialsyndrom • Östrogenbildender Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Spätes Menarchealter, spätes Alter bei Geburt des letzten Kindes • Rauchen
Quellen: (1, 5)		

Klinische Symptome und Diagnose des Endometriumkarzinoms

Das führende klinische Symptom eines Endometriumkarzinoms ist die abnorme uterine Blutung bei postmenopausalen Frauen (ICD-10 N95.0). Dadurch können ca. 75 % der Endometriumkarzinome bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Auch azyklische Blutungen bei prä- und perimenopausalen Frauen sind verdächtig und sollten, speziell bei Vorliegen von Risikofaktoren, entsprechend abgeklärt werden (1, 5, 8, 13). Erst wenn die Erkrankung fortschreitet und sich der Krebs auf die umliegenden Organe ausgebreitet hat, treten weitere Beschwerden auf. Blutungsanämie sowie diverse abdominale Symptome, zunehmender Bauchumfang (Aszites), Obstipation, urologische Symptome (Miktionsprobleme bis Harnstau) sind Symptome des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (21).

Bei asymptomatischen Frauen (mit oder ohne erhöhtem Risiko, siehe Tabelle 3-2) werden Früherkennungsuntersuchungen mit transvaginalen Ultraschall mangels Evidenz, dass dadurch ein Überlebensvorteil besteht, nicht empfohlen. Selbst bei Hochrisikopopulationen gibt es derzeit keine sicheren Belege, dass ein Screening die Mortalität reduzieren kann (5, 19).

Bei Auftreten einer erstmaligen postmenopausalen Blutung erfolgt eine gynäkologische Untersuchung, eine transvaginale Sonographie und eine Zytologie der Zervix, um andere Malignome als Blutungsursache auszuschließen (1, 5). Die transvaginale Sonografie dient insbesondere der Beurteilung und Messung der Endometriumdicke. Eine endometriale Dicke von ≤ 3 mm schließt eine endometriale Pathologie mit einer Sensitivität von 98 % nahezu aus (22). Bei erstmaliger postmenopausaler Blutung und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm sollte nach drei Monaten eine klinische und sonographische Kontrolluntersuchung erfolgen (siehe auch Abbildung 3-1). Im Fall einer rezidivierenden Blutung oder einer Dickenzunahme des Endometriums ist eine histologische Abklärung indiziert (1, 5). Liegt ein auffälliger Endometriumbefund vor (Endometrium > 3 mm, nicht abgrenzbar, inhomogen oder unscharf begrenzt) oder lässt sich kein verwertbares zytologisches Material gewinnen, sollte eine histologische Abklärung erfolgen (1).

Die definitive Diagnose eines Endometriumkarzinoms erfordert eine Gewebeprobe. Ergibt der transvaginale Ultraschall, dass die Gebärmutter Schleimhaut auffällig verdickt ist, wird die Gebärmutter mittels Gebärmutter Spiegelung (Hysteroskopie) weiter untersucht. Gleichzeitig wird die Gebärmutter Schleimhaut abgeschabt (Abrasio oder Kürettage). Weitere Verfahren zur Gewinnung von Gebärmutter Schleimhaut sind Pipelle und Tao Brush, die ohne Narkose durchgeführt werden können. Die Gebärmutter Schleimhaut wird anschließend feingeweblich untersucht (23, 24).

Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Erkrankung oder speziellen Fragestellungen stehen als weitere bildgebende Untersuchungen die Röntgenuntersuchung des Brustkorbs, die Ultraschalluntersuchung des Bauchs sowie die Schnittbildgebung (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT] oder Positronen-Emissions-Tomographie [PET-CT]) zur Verfügung (23).

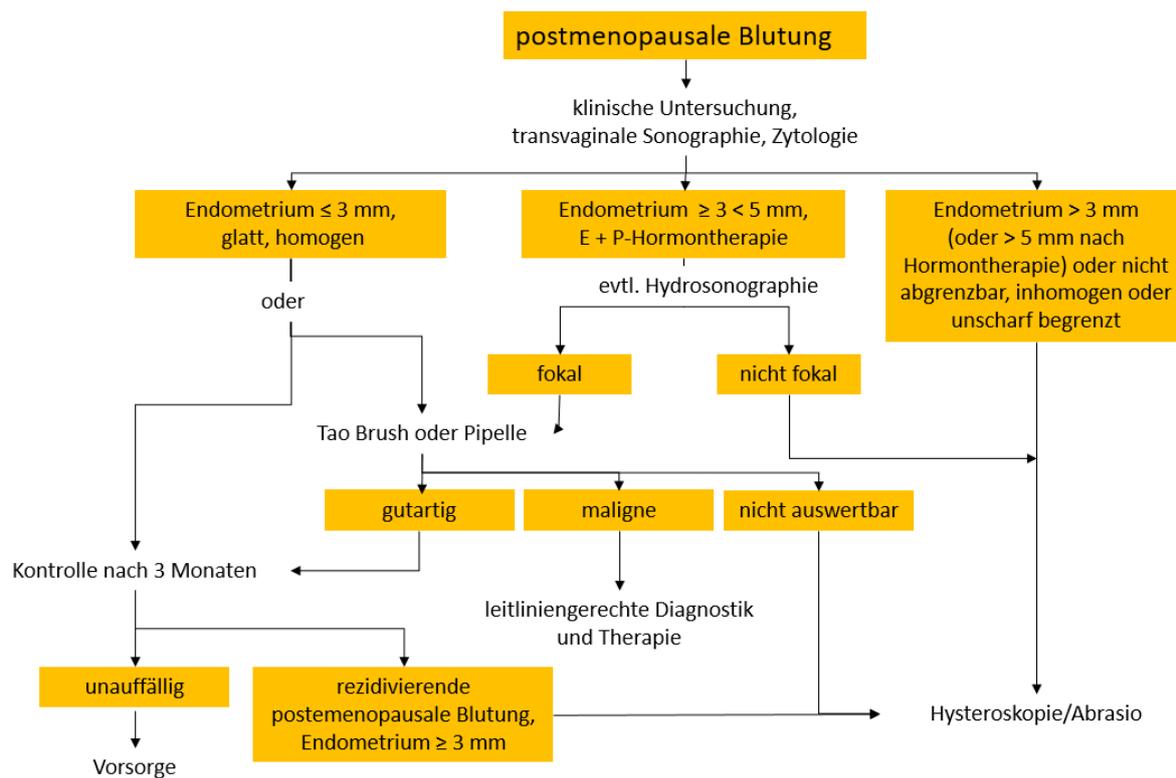


Abbildung 3-1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen

E: Estrogen/Östrogen, P: Progestagen

Quelle: nach (5)

Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Auf Basis der Ergebnisse der Operation und der Laboruntersuchungen erfolgt die klinische Einteilung in Krankheitsstadien (23). Die histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen erfolgt nach den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) (7) (siehe Tabelle 3-3). Für das histopathologische Grading von gynäkologischen Krebserkrankungen werden drei Grade (G1-G3) verwendet (siehe Tabelle 3-4). Tumorgewebe vom Typ G1 ist dem normalen Gebärmutterkörper noch ähnlich und gilt als wenig aggressiv. Grad-2-Gewebe weicht mehr vom normalen Gewebe des Gebärmutterkörpers ab. Gewebe von G3-Tumoren ist schlecht differenziert oder undifferenziert, der Tumor wächst vermutlich aggressiv. Karzinom sowie seröse und klarzellige Karzinome gelten immer als schlecht differenziert oder undifferenziert und mit einer hohen Wachstumsrate assoziiert (G3) (23, 25).

Tabelle 3-3: Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach WHO (2014)

Tumortypisierung	Weitere Unterteilung
Endometrioides Adenokarzinom	-
Endometrioide Adenokarzinom-Varianten	Sekretorische Variante, Flimmerzellvariante, villoglanduläre Variante, Variante mit plattenepithelialer Differenzierung
Muzinöses Adenokarzinom	-
Seröses Adenokarzinom	-
Klarzelliges Adenokarzinom	-
Gemischtes Karzinom	-
Undifferenziertes Karzinom	Monomorpher Typ, dedifferenzierter Typ
Neuroendokrine Tumoren	Gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid), schlecht differenziertes kleinzelliges neuroendokrines Karzinom, schlecht differenziertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
Andere	-
WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: (7)	

Tabelle 3-4: Grad der Entdifferenzierung beim Endometriumkarzinom

Grad	Eigenschaft	Wachstumsrate
G1	Gut differenziert	Niedrig (low grade)
G2	Mäßig differenziert	Höher (intermediate grade)
G3	Schlecht differenziert oder undifferenziert	Hoch (high grade)
Quelle: (23)		

Die Feststellung und Beschreibung der anatomischen Ausbreitung eines malignen Tumors (Staging) erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Das endgültige Staging des Endometriumkarzinoms erfolgt postoperativ (pTNM). Neben der TNM-Klassifikation maligner Tumoren wird in der Gynäkologie die von der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) vorgeschlagene Einteilung verwendet. Auf Basis des histopathologischen Befundberichtes und des operativen Stagings erfolgt die Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach FIGO (siehe Tabelle 3-5) (5, 7, 25, 26).

Tabelle 3-5: FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (2020)

FIGO-Stadien	TNM-Kategorie	Definition
-	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
-	T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
I ^a	T1	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
IA ^a	T1a	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
IB	T1b	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
II	T2	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
III	T3 und/oder N1/N2	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
IIIA	T3a	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
IIIB	T3b	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
IIIC	N1/N2	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten ^b
IIIC1	N1	Metastasen in Beckenlymphknoten
IIIC2	N2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
IV IVA	T4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ^c
IVB	M1	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)
<p>a: Die alleinige Beteiligung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden</p> <p>b: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden</p> <p>c: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie</p> <p>FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor</p> <p>Quelle: (26)</p>		

Bei einem Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Stadium liegt ein Tumor im FIGO-Stadium III-IV vor. Insgesamt stellen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Tumorstadien, Tumor-Histologietypen und verschiedenen Metastasierungsmustern dar (15, 27, 28).

Krankheitsverlauf und Prognose des Endometriumkarzinoms

Die Prognose von Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird vorrangig durch das Stadium der Erkrankung und die Histopathologie bestimmt. Zunehmend an prognostischer Bedeutung gewinnen die molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms. Das Tumorstadium reflektiert u. a. das Ausmaß der lokoregionären Ausbreitung sowie der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Während Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium I oder II eine günstige Prognose haben, ist bei Patientinnen mit einem

Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer (7, 15, 24, 25, 29, 30). Die Auswertung der Daten von 62.212 Patientinnen aus der amerikanischen National Cancer Database, bei denen zwischen 2004 und 2015 ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde, ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I (entsprechend FIGO 2018) zwischen 75,9-95,0 %. Im Stadium II wurden 56,1-70,3 % erreicht. Für die Stadien III und IV lag die 5-Jahres-Überlebensrate mit 37,5-60,8 % bzw. 14,7-24,0 % deutlich geringer. (31). Eine entsprechende Verteilung zeigt auch die Auswertung des RKI für den deutschen Versorgungskontext (siehe Abbildung 3-2).

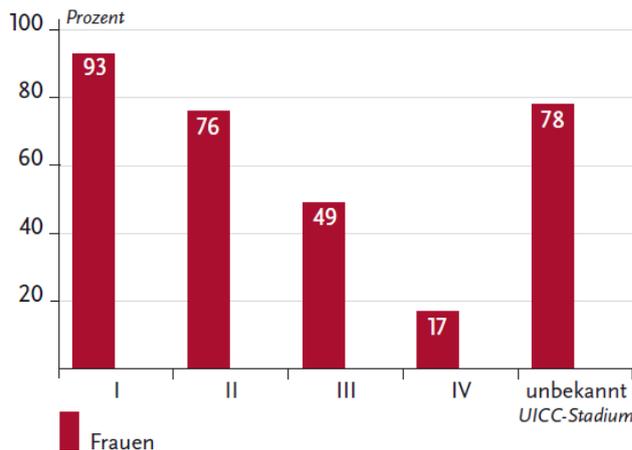


Abbildung 3-2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2015-2016

UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (6)

Im Kontext mit den klinischen und histologischen Charakteristika (Alter bei Diagnose, Tumorstadium, Tumorhistologie, Grading) können anhand der molekularen Typisierung des Endometriumkarzinoms Aussagen zur Prognose getroffen werden (30). Zur Identifikation prognostischer Gruppen werden, analog zur TCGA-Klassifikation, primär drei immunhistochemische Marker (p53, MSH6 und PMS2) und ein molekularer Test (Mutationsanalyse der Exonuklease Domäne von POLE) angewandt. Die Anwendung der molekularen Klassifikation bei hochgradigen und Hoch-Risiko Endometriumkarzinomen zeigt, dass die Gruppe von Patientinnen mit POLE-mutierten Tumoren eine sehr gute Prognose hat, wohingegen die p53-abnormalen (p53abn) Tumoren mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Endometriumkarzinome mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR, Deficient Mismatch Repair) oder unspezifischem molekularem Profil (NSMP, No Specific Molecular Profile) haben eine mittlere Prognose (15). Eine auf klinisch-pathologischen Faktoren und (sofern bekannt) molekularen Parametern basierenden Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, entsprechend der Leitlinie der ESGO, ESTRO und ESP fasst Tabelle 3-6 zusammen. Diese Einteilung erfolgt mit dem Ziel, die Radikalität des operativen Vorgehens sowie den Umfang adjuvanter Therapiemaßnahmen festzulegen. Ein weiterer Parameter der Risikostratifizierung ist der Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen (LVSI,

lymphovascular space invasion) und Lymphknotenmetastasen (15). Der histopathologische Typ beeinflusst das Entstehen von Lymphgefäßeinbrüchen und Lymphknotenmetastasen. Seröse und klarzellige Karzinome gehen häufiger mit Lymphknotenmetastasen einher als endometrioides Karzinome. Ein schlechter Differenzierungsgrad (G3) ist häufiger mit Lymphknotenmetastasen assoziiert als ein guter oder mäßiger (G1, G2) (29).

Tabelle 3-6: Risikostratifizierung entsprechend ESGO, ESTRO und ESP

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt ^a
Low	<ul style="list-style-type: none"> Stadium Ia, endometrioid, G1, G2, LVSI negativ oder fokal 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I-II, POLEmut endometriales Karzinom, ohne Tumorrest Stadium Ia, dMMR/NSMP endometriales Karzinom, G1, G2, LVSI negativ oder fokal
Interemediate	<ul style="list-style-type: none"> Stadium Ib, endometrioid, G1, G2, LVSI negativ oder fokal Stadium Ia, endometrioid, G3, LVSI negativ oder fokal Stadium Ia, nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarcoma, gemischt) ohne myometriale Invasion 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium Ib dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, G1, G2, LVSI negativ oder focal Stadium Ia, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, G3, LVSI negativ oder fokal Stadium Ia, p53abn und/oder nicht-endometrioides Karzinom (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) ohne myometriale Invasion
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I, endometrioid, substantielle LVSI, unabhängig von Grad und Tiefe der Invasion Stadium Ib, endometrioid, G3, unabhängig vom LVSI-Status Stadium II 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, substantielle LVSI, unabhängig von Grad und Tiefe der Invasion Stadium Ib, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, G3, unabhängig vom LVSI-Status Stadium II, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom
High	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVa, ohne Tumorrest Stadium I-IVa, nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) mit myometrialer Invasion und ohne Tumorrest 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVa, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom ohne Tumorrest Stadium I-IVa, p53abn, endometrioides Karzinom mit myometrialer Invasion, ohne Tumorrest Stadium I-IVa, NSMP/dMMR, serös, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom mit myometrialer Invasion, ohne Tumorrest

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt ^a
Fortgeschritten metastasierte Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVa mit Tumorrest Stadium IVb 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVa mit Tumorrest, jeglicher molekulare Typ Stadium IVb, jeglicher molekulare Typ
<p>a: Für Stadium III-IVA POLEmut und klarzelliges Karzinom im Stadium I-IVA MMRd oder NSMP mit myometrialer Invasion liegen keine ausreichenden Daten vor, um diese Patientinnen in der molekularen Klassifikation einer prognostischen Risikogruppe zuzuordnen. Prospektive Register werden empfohlen.</p> <p>ESGO: European Society of Gynaecological Oncology; ESMO: European Society for Medical Oncology; ESTRO: European Society for Radiotherapy & Oncology; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LVSI: Lymphgefäßeinbruch; p53abn: p53 abnormal; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; NSMP: No Specific Molecular Profile</p> <p>Quelle: (15)</p>		

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger systemischer Therapie in jedem Krankheitsstadium. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt für die Patientinnen eine Operation und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht mehr infrage.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie des Endometriumkarzinoms

Entsprechend der Zahlen aus verschiedenen Krebsregistern in Deutschland befinden sich etwa 11 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (III-IV) der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.4) (32-35). Trotz der guten Prognose in den frühen Krankheitsstadien sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate in den fortgeschrittenen Stadien drastisch (5, 7, 36, 37). Eine ähnlich ungünstige Prognose weisen die Fälle auf, die nach kurativer Therapie ein ausgedehntes lokoregionäres Rezidiv bzw. Fernmetastasen entwickeln. Patientinnen mit lokalisierter Erkrankung haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 95 %, während die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit regionaler und entfernter metastasierter Erkrankung bei etwa 40 % bzw. 15 % liegt (31). Bei etwa 13 % der Patientinnen (über alle Stadien) entwickeln sich im Verlauf Rezidive (7, 38-41). Im Allgemeinen ist die Prognose für Frauen mit fortgeschrittener oder rezidivierender Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von nur 12 Monaten ungünstig (42).

Die Basistherapie des frühen Endometriumkarzinoms ist eine Operation mit Hysterektomie, Adnexektomie sowie ggf. pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. Bei Patientinnen mit hohem Risiko für eine Progression kann zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie (sequenziell oder simultan) durchgeführt werden. Die Behandlungsmöglichkeiten des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III und IV) sind allerdings limitiert. Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom stellen eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Tumorstadien, Tumor-Histologietypen und verschiedenen Metastasierungsmustern dar (5, 27).

Bei gut resezierbaren lokoregionären und intraabdominellen Rezidiven sollte primär operiert werden, sofern Aussicht auf eine Komplettresektion besteht. Bei hoher Komorbidität und wenig Aussicht auf eine R0-Resektion kann eine Strahlentherapie direkt einer chirurgischen Therapie vorgezogen werden (5).

Bei Patientinnen mit nicht lokal therapierbarem Rezidiv oder bei Fernmetastasierung kann eine systemische Therapie durchgeführt werden. Diese kann entweder als Chemotherapie oder als endokrine Therapie erfolgen.

Für eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv ist das Evidenzniveau entsprechend S3-Leitlinie niedrig. Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt (5). Auf Basis eines Evidenzgrades² von 3 kann die endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv erwogen werden, allerdings sei bei östrogen- und/oder progesteron-rezeptornegativem Endometriumkarzinom eine endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat mit geringen Ansprechraten verbunden (5). Ethier et al. bestätigt mittels einer metaanalytischen Zusammenfassung von Studien, die die endokrine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms untersuchen, diese Beobachtung (43). Im Verlauf der Erkrankung, insbesondere bei einem aggressiven Verlauf mit hoher Proliferation und Metastasierung, kann es zudem zu einem Hormonrezeptor-Verlust kommen, was mit einem geringeren Ansprechen auf eine Hormonbehandlung einhergeht (44, 45).

Für die chemotherapeutische Behandlung eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms, welche auf Basis eines Evidenzgrades² von 1 in der S3-Leitlinie empfohlen wird, gelten Anthrazykline, Taxane und Platinsalze als effektivste Substanzen (5). In der vorliegenden Therapiesituation, also nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach Platin-basierter Chemotherapie, kommt jedoch eine erneute Therapie mit einem Platinsalz in der Regel nicht mehr in Betracht. Doxorubicin und Paclitaxel werden in der gemeinsamen Leitlinie der ESGO, ESTRO und ESP als aktivste Substanzen angesehen: *There is no standard of care for second-line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies* (15). Doxorubicin ist dabei die einzige zugelassene Chemotherapie im

² Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011); beschreibt Evidenzgrade von 1 (hoch) bis 5 (niedrig)

Anwendungsgebiet von Pembrolizumab und Lenvatinib, die kein Platinsalz darstellt oder beinhaltet (46, 47).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patientinnen mit einem rezidivierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, die während oder nach Platin-basierter Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben, sind nur noch begrenzt. Die meisten aktuellen chemotherapeutischen Optionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms sind mit erheblicher Toxizität und begrenzter Wirksamkeit verbunden. (42, 48, 49). Die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die molekularen Grundlagen und die Biologie des Endometriumkarzinoms für zielgerichtete und immuntherapeutische Ansätze weiter zu erforschen und zu nutzen.

Der Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist ein vielversprechender neuer und zielgerichteter Ansatzpunkt für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Die Phase-III-Studie KEYNOTE 775 zeigt mit einem medianen Überlebensvorteil von 8,5 Monaten eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie Vorteile hinsichtlich der Morbidität zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes (Ref. Modul 4). Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Monotherapien sowie der Kombinationstherapie vergleichbar.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom eine weitere neue, zielgerichtete und äußerst wirksame Kombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) definiert „Endometriumkarzinom“ über die ICD10-Codes C54-C55. Die Kategorie C54.- umfasst die sechs Subkategorien bösartige Neubildungen des Isthmus uteri (C.54.0), des Endometriums (C54.1), des Myometriums (C54.2), des Fundus uteri (C54.3) sowie des Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend (C54.8) bzw. nicht näher bezeichnet (C54.9). Unter der Kategorie C55 werden bösartige Neubildungen des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet, codiert (50). Durch die Betrachtung der ICD-10-Klassifikationen C54-C55 als stellvertretend für das Endometriumkarzinom kann es im Folgenden zu einer Überschätzung der Fallzahlen kommen.

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen fassen Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 zusammen. Die darin dargestellten Daten basieren auf der Datenbank des ZfKD des RKI (51). Für das mittlere Erkrankungsalter sowie die absoluten und relativen Überlebensraten wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (6).

Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) für Deutschland

Maßzahl	2015	2016
	Frauen	
Neuerkrankungen	11.108	10.928
Rohe Erkrankungsrate ^a	26,8	26,2
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	16,5	16,3
Medianes Erkrankungsalter	69	68
Sterbefälle	2.602	2.600
Rohe Sterberate ^a	6,3	6,2
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	3,0	3,0
5-Jahres-Prävalenz	43.905	43.781
Rohe Prävalenzrate ^a	105,4	104,7
a: Je 100.000 Personen		
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)		
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme		
Quellen: (6, 51)		

Tabelle 3-8: Übersicht der Überlebensraten für Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^{a, b}	70 (66-72)	57 (52-61)
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^b	78 (75-82)	74 (69-79)

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (6)

Bis zum 80. Lebensjahr nimmt die Erkrankungshäufigkeit mit steigendem Alter kontinuierlich zu, in dieser Altersgruppe (80-84 Jahre) tritt die Erkrankung am häufigsten auf. Das mittlere Erkrankungsalter (Median) liegt bei 68 Jahren (siehe Abbildung 3-3) (5, 6).

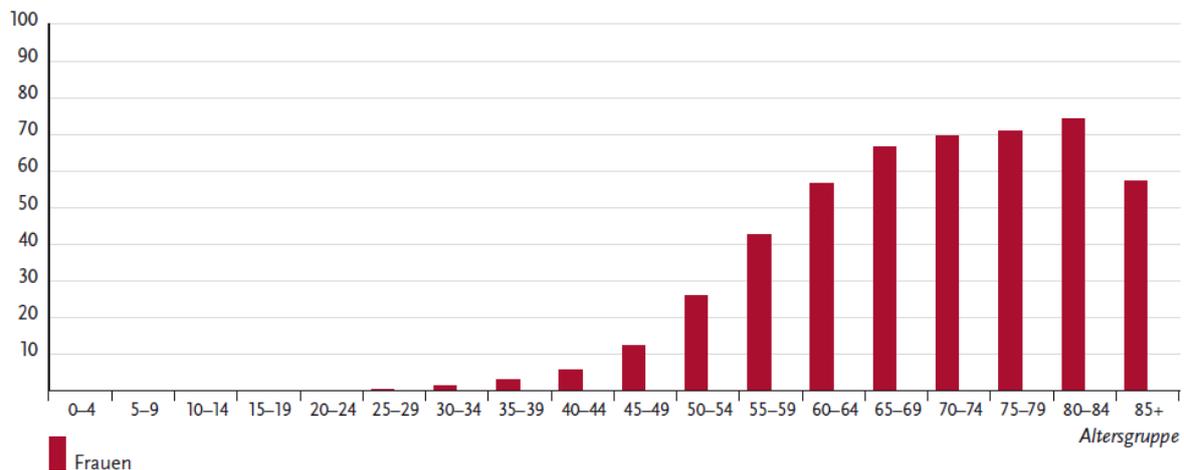


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2015-2016 je 100.000

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (6)

Inzidenz - Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 erkrankten 10.928 Frauen an einem Endometriumkarzinom (siehe Tabelle 3-7), im Jahr 2017 waren es 10.496 Frauen (51). Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI ca. 11.200 Neuerkrankungen (6).

Prävalenz - Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Endometriumkarzinom in Deutschland bei 43.781 (siehe Tabelle 3-7), im Jahr 2017 bei 43.062 (6, 51).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2026 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2026 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland in den Jahren 2013-2017

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres- Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres- Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2013	weiblich	10.676	25,9	44.404	107,7
2014		11.154	27,0	44.112	106,6
2015		11.108	26,8	43.905	105,4
2016		10.928	26,2	43.781	104,7
2017		10.469	25,0	43.062	102,7

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (51)

Veränderung der Inzidenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2013-2017) zeigten sich keine größeren Variationen in der Anzahl an Neuerkrankungen. Ein Trend zu kontinuierlich steigenden oder sinkenden Fallzahlen ist nicht zu erkennen, die Fallzahlen von 2017 liegen auf dem Niveau der Zahlen von 2013 (siehe Tabelle 3-9).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2026 wird somit von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen. Da ab dem Jahr 2018 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose auf einer Extrapolation der Daten. Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das Jahr 2017 ermittelten rohen Inzidenzrate von 25,0/100.000 Personen und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 10.564 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-10).

Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2013-2017) kam es zu einer leichten Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-9).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2026 wird somit von einer abnehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2013-2017 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2026 extrapoliert. Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

$$\text{Rohe Prävalenzrate: } y = -1,19x + 108,99; R^2 = 0,9761$$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 38.042 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	weiblich	42.292	10.573	25,0	38.042	90,0
2023		42.308	10.577	25,0	37.553	88,8
2024		42.305	10.576	25,0	37.046	87,6
2025		42.283	10.571	25,0	36.524	86,38
2026		42.241	10.560	25,0	35.985	85,19

a: Variante 6: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
 Quelle: (51)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	2.395–5.749	2.113–5.071
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3-4.

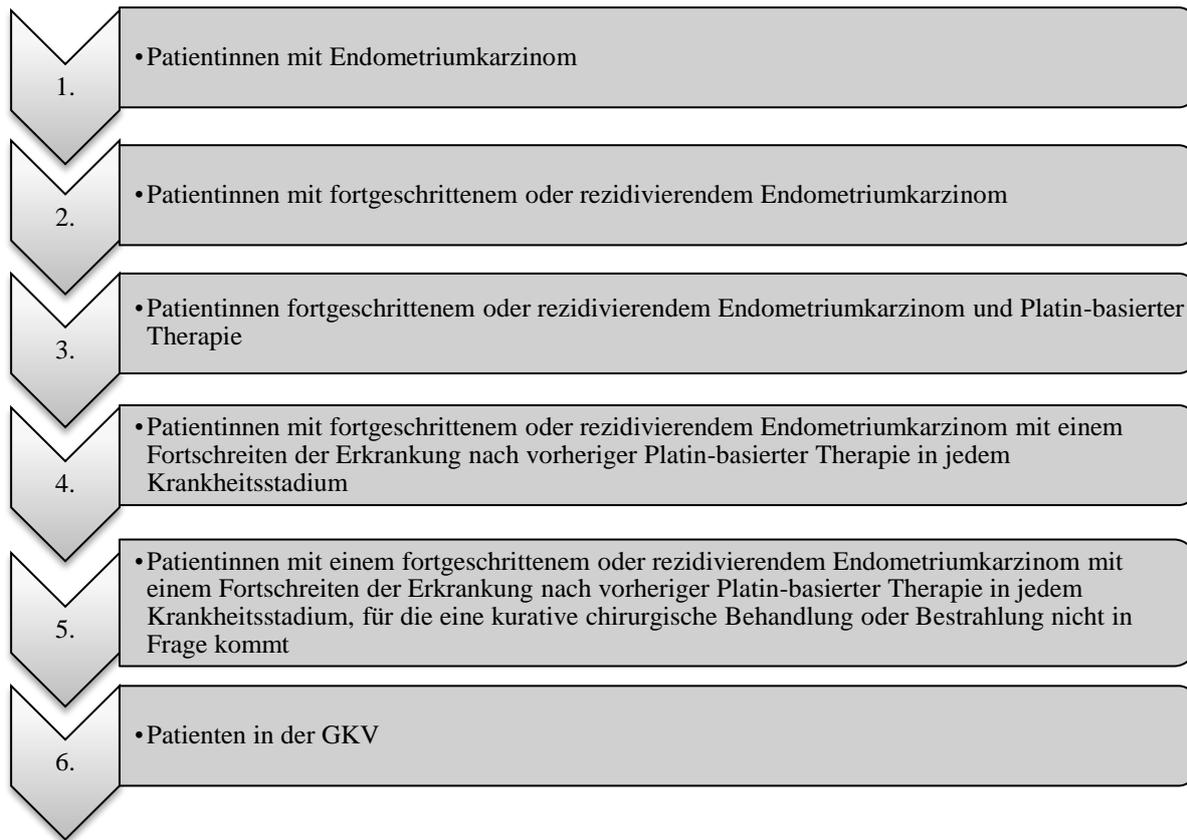


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Schritt 1: Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Da das Endometriumkarzinom in den Stadien vor Metastasierung relative gute 5-Jahres-Überlebensraten zeigt (siehe Abschnitt 3.2.1), wird zur Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 die eigens prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2022 herangezogen. Damit wird berücksichtigt, dass zusätzlich zu den Neudiagnosen im Jahr 2022 auch prävalente Patientinnen der Vorjahre aus früheren Stadien in die Stadien III oder IV progredieren können. Dadurch ergibt sich für das Jahr 2022 eine Anzahl von 38.042 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Deutschland (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Deutschland

	5-Jahres-Prävalenz 2022^a
Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom	38.042
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung (siehe Abschnitt 3.2.3) Quelle: (52)	

Schritt 2: Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom

Ausgehend von der für das Jahr 2022 prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz wird im zweiten Schritt der Anteil an Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom bestimmt.

Patientinnen mit Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Stadium stellen eine heterogene Gruppe von Patientinnen mit unterschiedlichen Tumorstadien, Tumor-Histologietypen und beteiligten Stellen dar. Zu dieser Gruppe zählen Patientinnen, bei denen ein Tumor im FIGO-Stadium III-IV vorliegt (27, 28). Der Anteil an Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV im deutschen Versorgungskontext kann über die aus verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden (siehe Tabelle 3-13).

Das Klinische Krebsregister für Brandenburg und Berlin erfasst Krebserkrankungen der beiden Länder, was eine umfassendere Datenlage und damit eine höhere Aussagekraft bietet. Im Jahresbericht 2019 des Registers gelten als Behandlungsfälle eines Bundeslandes alle Patientinnen mit einer Operation oder Chemotherapie in diesem Bundesland oder, falls keine Operation oder Chemotherapie erfolgte, mit Diagnose in dem jeweiligen Bundesland. Nach dieser Definition wurden 2018 in Brandenburg insgesamt 288 Patientinnen mit Gebärmutterkörperkarzinom behandelt, in Berlin waren es 299 Patientinnen (32). Die Angabe des klinisch-epidemiologischen Hessischen Krebsregisters bezieht sich auf eine Anzahl von 709 Neuerkrankten im Jahr 2016 in Hessen (33). Dem epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen wurden für die Jahre 2017 und 2018 im Mittel 1.048 Neuerkrankungsfälle pro Jahr gemeldet (34). In den Jahren 2008-2018 wurden im Klinischen Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern insgesamt 2.559 Neuerkrankungen erfasst (35).

Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Stadium an der Gesamtheit der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55)

Krebsregister/Bezugsjahr(e)	Patientinnen mit Tumor im Stadium III oder IV
Gesamtheit der Fälle	
Klinisches Krebsregister Brandenburg-Berlin/2018	
Brandenburg	15,2 %
Berlin	10,0 %
Hessisches Krebsregister/2016	9,7 %
Krebsregister Niedersachsen/2017-2018	9,5 %
Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern/2008-2018	11,3 %
Mittelwert:	11,1 % ^a
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Zur Berechnung des Anteils an Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom wird im Weiteren der Mittelwert der Anteile in den Krebsregistern verwendet (11,1 %). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 4.223 Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in Deutschland. Dementsprechend befinden sich 88,9 % der Patientinnen (33.819) in den Stadien I und II der Erkrankung. In frühen Stadien treten Rezidive in 6,4 % bis 13,0 % der Fälle auf (40, 41). Bezogen auf die Anzahl an Patientinnen in den Stadien I und II ergibt sich eine Spanne von 2.164–4.396 Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, so dass in der Summe die Anzahl an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in Deutschland bei 6.387–8.619 liegt. Es ist davon auszugehen, dass die hier gemachten Angaben eine gute Näherung an den tatsächlichen Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in Deutschland darstellt.

Schritt 3: Patientinnen fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Therapie

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Pembrolizumab auf Patientinnen, die ein Fortschreiten der Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie aufweisen, beschränkt (53). Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wird daher davon ausgegangen, dass 100 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (6.387–8.619) eine Platin-basierte Therapie erhalten haben.

Schritt 4: Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium

Für den deutschen Versorgungskontext liegen keine Daten vor, die eine Abschätzung des Anteils an Patientinnen mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer Platin-basierten Therapie erlauben. In der Sekundärliteratur wird der Anteil an Patientinnen mit Progression nach einer Platin-basierten Therapie meist nicht separat berichtet, oder „Progress“ ist in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert oder die Angaben beziehen sich auf verschiedene Zeitintervalle. Zudem ist in die verschiedenen Studien jeweils eine heterogene Patientenpopulation in Bezug auf mögliche vorherige Therapien eingeschlossen, was auf das Ansprechen auf die Chemotherapie in diesem fortgeschrittenen Stadium einen Einfluss haben kann.

In der Publikation von Huijgens et al. (40) wird der Anteil an Rezidiven im fortgeschrittenem Stadium mit 37,5 % (FIGO Stadium III) bzw. 66,7 % (FIGO Stadium IV) angegeben. Die Spannweite von 37,5 % bis 66,7 % wird hier zur Abschätzung der Patientinnen herangezogen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (54). Bezogen auf die in Schritt 2 bzw. 3 ermittelte Anzahl an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom ergibt sich eine Spanne von 2.395–5.749 Patientinnen mit Krankheitsprogression nach vorheriger Platin-basierter Therapie in Deutschland.

Schritt 5: Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger

Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

Entsprechend Fachinformation (53) ist die Anwendung von Pembrolizumab auf Patientinnen, für die keine kurative chirurgische Behandlung oder eine Bestrahlung in Frage kommen, beschränkt. Das genaue Vorgehen bzw. die Entscheidung für oder gegen eine entsprechende Behandlung muss in der heterogenen Patientenpopulation, wie sie im Anwendungsgebiet vorliegt, in Abhängigkeit verschiedener Faktoren individuell für jede Patientin beurteilt werden. Für den deutschen Versorgungskontext liegen daher keine Daten vor, anhand derer eine Abschätzung dieses Anteils an Patientinnen möglich wäre. In Ermangelung geeigneter Quellen kann für die Anzahl an Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder eine Bestrahlung nicht in Frage kommt, keine weitere Konkretisierung erfolgen. Dieses Vorgehen ist mit einer leichten Unsicherheit behaftet und führt zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.

Schritt 6: Patientinnen in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 88,2 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (55) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2020, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (56), herangezogen (siehe Tabelle 3-14). Bezogen auf die in den Schritten 4 und 5 ermittelte Anzahl von 2.395–5.749 Patientinnen in der Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 2.113–5.071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-14: Anzahl an Patientinnen in der GKV

	2022
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	83.121.363
GKV-Versicherte^b	73.274.000
Anteil GKV-Versicherte	88,2 %
GKV-Patientinnen in der Zielpopulation	2.113-5.071
a: Stand: 31. März 2021 b: Stand: Juli 2021 GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (55, 56)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-15 werden ausgehend von der Anzahl der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und der unter Schritt 2 bis Schritt 6 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-11 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patientinnen bzw. der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation zusammengeführt.

Tabelle 3-15: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl an Patientinnen ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patientinnen mit Endometriumkarzinom	-	38.042		(52)
2. Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom	11,1 % (fortgeschritten) und 6,4–13 % (rezidivierend)	6.387	8.619	(32-35, 40, 41)
3. Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom und Platin-basierter Therapie	100 %	6.387	8.619	(52)
4. Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie	37,5–66,7 %	2.395	5.749	(40, 41)
5. Patientinnen, die keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind	Keine Daten verfügbar.			
6. Patienten in der GKV	88,2 %	2.113	5.071	(55, 56)
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit gerundeten Zahlen GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (52)				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	2.113–5.071
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium konnte im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Endometriumkarzinomen wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD. Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen. Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2026 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Frauen multipliziert.

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI, sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV herangezogen, sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ouassou K, Klingelhöfer D, Brüggmann D. Endometriumkarzinom. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2020;70(6):287-91.
2. Krebsinformationsdienst DKD. ABC der Fachbegriffe und Fremdwörter in der Krebsmedizin. 2015. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/kid-glossar.pdf>. [Zugriff am: 01.10.2021]
3. Gupta D. Clinical Behavior and Treatment of Endometrial Cancer. 2017.
4. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-S113.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Version 1. 2018.
6. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
7. Bock N, Emons G. Neue Aspekte bei der Therapie des Endometriumkarzinoms. gynäkologische praxis. 2018;43:1-12.
8. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. Dtsch Arztebl Int. 2010;108(34-35):571-7.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1983;15(1):10-7.
10. Kiechle M, Schlag PM. Endometriumkarzinom. Der Onkologe. 2017;23(1):2-4.
11. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67-73.
12. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1:S64-S74.
13. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016;76(2):170-5.
14. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. Histopathology. 2020;76(1):52-63.
15. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12-39.
16. Neue S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom. 29. Tagung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, 22-24. April 2021, Sitzung der Kommission Uterus "Endometriumkarzinom". 2021. Verfügbar unter: <https://www.gyn-depesche.de/nachrichten/neue-s3-leitlinie-zum-endometriumkarzinom/>. [Zugriff am: 07.10.2021]

17. Lax SF. [New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms]. *Pathologe*. 2016;37(6):500-11. Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri.
18. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12(2):229-40.
19. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
20. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(2):304-13.
21. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG). Manual der Gynäkologischen Onkologie. 2021. Verfügbar unter: <https://ago-austria.at/manual/>. [Zugriff am: 01.10.2021]
22. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):160-7.
23. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). Krebserkrankung des Gebärmutterkörpers. Eine Leitlinie für Patientinnen (Fassung vom 23. Dezember 2020). Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/2020-12-23_PLL_Geb%C3%A4rmutterk%C3%B6rperkrebs_Konsultationsfassung.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
24. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American family physician*. 2016;93(6):468-74.
25. Lax SF. *Pathology of Endometrial Carcinoma*. 2017.
26. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Christian Wittekind (Hrsg). WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
27. Elshaikh MA, Yashar CM, Wolfson AH, Cardenas HR, Erickson B, Jhingran A, et al. ACR appropriateness Criteria^(R) advanced stage endometrial cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(4):391-6.
28. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO/ACF Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines. Endometrial Cancer: A Guide for Patients. 2012. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/6604/115031/1/EN-Endometrial-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>. [Zugriff am: 01.10.2021]
29. Lax SF, Tamussino KF, Lang PF. Metastasierung von Malignomen des Uterus und therapeutische Konsequenzen. *Der Pathologe*. 2016;37(6):549-56.
30. Schmutzler R. Hereditäres Endometriumkarzinom: Plädoyer für Genanalysen in der Regelversorgung. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(11).
31. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, Khoury-Collado F, et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and

- Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 2019;134(1):49-57.
32. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH. Jahresbericht 2019. Berichtsjahre 2009–2018. Verfügbar unter: https://www.kkrbb.de/files/172EAD78A9A/KKRBB_2019_Jahresbericht.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
33. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz und Mortalität 2016. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
34. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - 2020 mit Datenreport 2017 - 2018. Kapitel 4 - Auswertungen des EKN zu den Diagnosejahren 2017-2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/KB2020/KB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Kap%204.pdf>. [Zugriff am: 01.10.2021]
35. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Diagnosejahre 2008-2018. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>. [Zugriff am: 01.10.2021]
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Cancer. 2021. Verfügbar unter: www.nccn.org/patients. [Zugriff am: 01.10.2021]
37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
38. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I-II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1):e9.
39. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecologic oncology*. 2017;146(1):3-10.
40. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):179-86.
41. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;101(3):520-9.
42. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:19.
43. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2017;147(1):158-66.
44. Tangen IL, Werner HM, Berg A, Halle MK, Kusonmano K, Trovik J, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):3003-10.
45. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Hormones and Cancer*. 2019;10(2):51-63.
46. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml. Stand: August 2020.

47. STADApHarm GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2021.
48. Davidson BA, Foote J, Clark LH, Broadwater G, Ehrisman J, Gehrig P, et al. Tumor grade and chemotherapy response in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2016;17:3-6.
49. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, Gallion HH, Fleming GF, Rodgers WH, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology.* 2007;106(1):16-22.
50. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2021. Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane (C51-C58). 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>. [Zugriff am: 29.09.2021]
51. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55. 2021 [29.09.2021]; Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
52. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2021.
53. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
54. Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostarlimab (Jemperli). Modul 3 A. Therapie des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4866/7a9cf8adef470e474d834751c42f0a7/2021_06_15_Modul3A_Dostarlimab.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
55. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 29.09.2021]
56. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 7. Juli 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 29.09.2021]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Lenvatinib	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
		Lenvatinib: Lenvatinib 20 mg wird 1 x täglich als orale Gabe gegeben (2)	365 Tage	1 Tag je Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Monotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten, oder aber 15-20 mg/m ² KOF pro Tag über 5 Tage alle 3 Wochen gegeben (3)	17,4 Zyklen	1 oder 5 Tage je Zyklus
		Oder: 28-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m ² KOF wird 1 x alle 4 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten, oder aber 15-20 mg/m ² KOF pro Tag über 5 Tage alle 4 Wochen gegeben (3)	Oder: 13 Zyklen	Oder: 1 oder 5 Tage je Zyklus
Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom	21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 50-80 mg/m ² KOF wird 1 x pro Zyklus als intravenöse Infusion	21-Tage-Zyklus: 5,6-11 Zyklen ^a	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	über mindestens 10 Minuten gegeben (4, 5)		
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	7-Tage-Zyklus: 3 Wochen Behandlung, 1 Woche Pause Paclitaxel 80 mg/m ² KOF wird 1x wöchentlich als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (6)	39 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<i>Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin + Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Cisplatin 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 28-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m ² KOF wird 1 x alle 4 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7)	Oder: 13 Zyklen	
		Doxorubicin 21-Tage-Zyklus:	7,5-18,3 Zyklen ^a	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Doxorubicin 30-60 mg/m ² KOF wird 1 x pro Zyklus als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (4, 5)		
		28-Tage-Zyklus: Doxorubicin 30-60 mg/m ² KOF wird 1 x pro Zyklus als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (4, 5)		
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Carboplatin 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5-6 wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (8, 9) ^b	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Paclitaxel 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten gegeben (8, 10, 11)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<i>Endokrine Therapien</i>				
Medroxyprogesteron-acetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder	Medroxyprogesteron-acetat ^c Medroxyprogesteron-actat 250-625 mg wird 1 x täglich als orale Gabe gegeben (12)	365 Tage	1 Tag je Behandlung

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Bestrahlung nicht in Frage kommt			
Megestrolacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Megestrolacetat: Megestrolacetat 80-320 mg wird 1 x täglich als orale Gabe gegeben (13)	365 Tage	1 Tag je Behandlung
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² KOF. Die Gesamtdosis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell überschritten werden.</p> <p>b: AUC-Dosierung: Berechnung der Dosierung anhand der Formel nach Calvert. Mit der Calvert-Formel (Angaben eines Ziel-AUC-Wertes) wird die Gesamtdosis von Carboplatin in mg und nicht in mg/m² angegeben. Nähere Angaben sind im Modul 3 zu finden</p> <p>c: Die empfohlene Tagesdosis von Medroxyprogesteronacetat beträgt 300-600 mg. Medroxyprogesteronacetat wird als Tablette mit einer Wirkstärke von 250 mg bzw. 500 mg dargereicht. Die empfohlene Tagesdosis lässt sich mit den vorgegeben Wirkstärken der Tabletten nur schwer dosieren, somit wurde die tägliche Dosis für die Berechnung angepasst</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
AUC: Area Under the Curve; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Es folgt eine kurze Erläuterung.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Lenvatinib

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1). Lenvatinib wird einmal täglich in einer Dosierung von 20 mg oral verabreicht (2). Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Lenvatinib erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Monotherapien

Cisplatin

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 50-120 mg/m² Körperoberfläche (KOF) einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 60 Minuten, oder aber 15-20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage alle drei Wochen, gegeben. Cisplatin kann nach dem gleichen Schema einmal alle vier Wochen (28-Tage-Zyklus) gegeben werden (3).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cisplatin nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Doxorubicin

Gemäß Fachinformation wird Doxorubicin in einer Dosierung von 50-80 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten gegeben. Die maximale kumulative Gesamtdosis beträgt 450-550 mg/m² KOF. Daraus ergeben sich 5,6-11 Behandlungen pro Patientin pro Jahr. Die Gesamtdosis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell überschritten werden (4, 5).

Paclitaxel

Gemäß Studienprotokoll wird Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF einmal pro Woche als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten gegeben. Das Behandlungsschema von Paclitaxel umfasst eine 3-wöchige Behandlung gefolgt von einer 1-wöchigen Pause (6).

Kombinationstherapien

Cisplatin + Doxorubicin

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin in Chemotherapie-Kombination angewandt, wobei die Dosis entsprechend zu reduzieren ist. Konkrete Angaben sind nicht angegeben (3). Die Fachinformation von Cisplatin TEVA[®] gibt im Rahmen einer Kombinationschemotherapie eine Dosierung von 20 mg/m² KOF alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder vier Wochen (28-Tage-Zyklus) an. Demzufolge wird Cisplatin in einer Dosierung von 20 mg/m² KOF einmal alle drei bis vier Wochen (21-Tage-Zyklus bzw. 28-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (7). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Gemäß Fachinformation wird Doxorubicin im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von 30-60 mg/m² KOF einmal alle drei bis vier Wochen (21-Tage-Zyklus bzw. 28-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben. Die maximale kumulative Gesamtdosis beträgt 450-550 mg/m² KOF. Daraus ergeben sich 7,5-18,3 Behandlungen pro Patientin pro Jahr. Die Gesamtdosis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell überschritten werden (4, 5).

Carboplatin + Paclitaxel

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Dementsprechend sind in der Fachinformation keine spezifischen Angaben zu den Dosierungen für das vorliegende Anwendungsgebiet zu finden. In der aktuell gültigen Leitlinie wird eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Die Berechnungen des Verbrauchs und der Kosten dieser Kombinationstherapie basieren daher auf den Angaben und Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie, sowie den Fachinformationen der Präparate, die zur Kostendarstellung herangezogen wurden. Demzufolge wird Carboplatin in einer Dosierung von AUC (Area Under the Curve) 5-6 einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten empfohlen. Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) empfohlen und als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten verabreicht (8, 9, 11).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Carboplatin und Paclitaxel nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Endokrine Therapien

Medroxyprogesteronacetat

Die empfohlene Tagesdosis von Medroxyprogesteronacetat beträgt laut Fachinformation 300-600 mg (12). Medroxyprogesteronacetat wird als Tablette mit einer Wirkstärke von 250 mg bzw. 500 mg dargereicht. Die empfohlene Tagesdosis lässt sich mit den vorgegebenen Wirkstärken der Tabletten nur schwer dosieren, somit wurde die tägliche Dosis für die Berechnung angepasst. Die folgenden Berechnungen basieren somit auf einer Dosierung von 250-625 mg, welche einmal täglich oral verabreicht wird. Die entsprechende Anzahl an Tabletten wird, auf 1-3 Gaben pro Tag verteilt, mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten unzerkaut eingenommen.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Medroxyprogesteronacetat nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Megestrolacetat

Gemäß Fachinformation wird Megestrolacetat in einer Dosierung von 80-320 mg (½-2 Tabletten MEGESTAT 160 mg) einmal täglich oral verabreicht. Die Tabletten sind nach den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen (13).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Megestrolacetat nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Best-Supportive-Care

Die Behandlung der Patientinnen erfolgt patientenindividuell mit einer Best-Supportive-Care-Therapie in kontinuierlicher Weise (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-25).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Lenvatinib	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 ^a
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	8,7 ^a
		Lenvatinib: Lenvatinib 20 mg wird 1 x täglich als orale Gabe gegeben (2)	365 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Monotherapien</i>			
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten, oder aber 15-20 mg/m ² KOF pro Tag über 5 Tage alle 3 Wochen gegeben (3)	17,4 ^a oder 87 ^a
		Oder: 28-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m ² KOF wird 1 x alle 4 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten, oder aber 15-20 mg/m ² KOF pro Tag über 5 Tage alle 4 Wochen gegeben (3)	Oder: 13 ^a oder 65 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 50-80 mg/m ² KOF wird 1 x pro Zyklus als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (4, 5)	5,6-11 ^b
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	7-Tage-Zyklus: 3 Wochen Behandlung, 1 Woche Pause Paclitaxel 80 mg/m ² KOF wird 1x wöchentlich als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (6)	39 ^a
<i>Kombinationstherapien</i>			
Cisplatin + Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Cisplatin 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten gegeben (3) Oder: 28-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m ² KOF wird 1 x alle 4 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten gegeben (3)	17,4 ^a Oder: 13 ^a
		Doxorubicin 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 30-60 mg/m ² KOF wird 1 x pro Zyklus als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (4, 5)	7,5-18,3 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		28-Tage-Zyklus: Doxorubicin 30-60 mg/m ² KOF wird 1 x pro Zyklus als intravenöse Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (4, 5)	
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Carboplatin 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5-6 wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über mindestens 10 Minuten gegeben (8, 9) ^c	17,4 ^a
		Paclitaxel 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten gegeben (8, 10, 11)	17,4 ^a
<i>Endokrine Therapien</i>			
Medroxyprogesteronacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Medroxyprogesteronacetat ^d : Medroxyprogesteronacetat 250-625 mg wird 1 x täglich als orale Gabe gegeben (12)	365 ^a
Megestrolacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Megestrolacetat: Megestrolacetat 80-320 mg wird 1 x täglich als orale Gabe gegeben (13)	365 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² KOF. Die Gesamtdosis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell überschritten werden.</p> <p>c: AUC-Dosierung: Berechnung der Dosierung anhand der Formel nach Calvert. Mit der Calvert-Formel (Angaben eines Ziel-AUC-Wertes) wird die Gesamtdosis von Carboplatin in mg und nicht in mg/m² angegeben. Nähere Angaben sind im Modul 3 zu finden</p> <p>d: Die empfohlene Tagesdosis von Medroxyprogesteronacetat beträgt 300-600 mg. Medroxyprogesteronacetat wird als Tablette mit einer Wirkstärke von 250 mg bzw. 500 mg dargereicht. Die empfohlene Tagesdosis lässt sich mit den vorgegeben Wirkstärken der Tabletten nur schwer dosieren, somit wurde die tägliche Dosis für die Berechnung angepasst</p> <p>AUC: Area Under the Curve; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>			

Es wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen angegeben. Die Berechnungen aller Therapien (bis auf Doxorubicin) beziehen sich auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Lenvatinib	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Pembrolizumab 17,4 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		Oder: Pembrolizumab 8,7 ^a	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		Lenvatinib: 365 ^a	Lenvatinib: 20 mg	Lenvatinib: Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Monotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem	13 ^a oder 65 ^a	50-120 mg/m ² KOF 2 Durchstechflaschen à 50 mg bis 5 Durchstechflaschen à 50 mg	Untergrenze: 13 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 50 mg Gesamtverbrauch = 26 Durchstechflaschen à 50 mg
		Oder: 17,4 ^a oder 87 ^a		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt		15-20 mg/m ² KOF: 1 Durchstechflasche à 50 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.300 mg Obergrenze: 17,4 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg Gesamtverbrauch = 87 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.350 mg Spanne Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.300-4.350 mg
Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	5,6-11 ^b	50-80 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 100 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg	Untergrenze: 5,6 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 150 mg Gesamtverbrauch = 5,6 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 840 mg Obergrenze: 11 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch = 11 Durchstechflaschen à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.100 mg Spanne Jahresdurchschnittsverbrauch: 840-1.100 mg
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	39 ^a	80 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 150 mg	39 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg Gesamtverbrauch = 39 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.850 mg
<i>Kombinationstherapien</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Cisplatin: 13 ^a oder 17,4 ^a	20 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg	<p>Untergrenze: 13 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg Gesamtverbrauch = 13 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 650 mg</p> <p>Obergrenze: 17,4 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 870 mg</p> <p>Spanne Jahresdurchschnittsverbrauch: 650-870 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Doxorubicin: 7,5-18,3 ^b	30-60 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg und 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 100 mg und 10 mg	Untergrenze: 7,5 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 x 10 mg Gesamtverbrauch= 7,5 Durchstechflaschen à 100 mg + 7,5 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 825 mg Obergrenze: 18,3 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 x 10 mg Gesamtverbrauch = 18,3 Durchstechflaschen à 50 mg + 18,3 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.098 mg Spanne Jahresdurchschnittsverbrauch: 825-1.098 mg
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger	Carboplatin: 17,4 ^a	AUC 5-6 ^c 635-762 mg 1 Durchstechflasche à 50 mg und 600 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg und	Untergrenze: 17,4 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 x 600 mg Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg +

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt		150 mg und 600 mg	17,4 Durchstechflaschen à 600 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 11.310 mg Obergrenze: 17,4 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 150 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 600 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 13.920 mg Spanne Jahresdurchschnittsverbrauch: 11.310-13.920 mg
		Paclitaxel: 17,4 ^a	175 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 30 mg und 1 Durchstechflasche à 300 mg	17,4 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 30 mg + 1 x 300 mg Gesamtverbrauch = 330 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.742 mg
<i>Endokrine Therapien</i>				
Medroxyprogesteronacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom	365 ^a	250-625 mg ^d	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91.250-228.125 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt			
Megestrolacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	365 ^a	½-2 Tabletten á 160 mg, entsprechend 80-320 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 29.200-116.800 mg
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt			
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² KOF. Die Gesamtdosis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell überschritten werden.</p> <p>c: AUC-Dosierung: Berechnung der Dosierung anhand der Formel nach Calvert. Mit der Calvert-Formel (Angaben eines Ziel-AUC-Wertes) wird die Gesamtdosis von Carboplatin in mg und nicht in mg/m² angegeben. Nähere Angaben sind im Modul 3 zu finden</p> <p>d: Die empfohlene Tagesdosis von Medroxyprogesteronacetat beträgt 300-600 mg. Medroxyprogesteronacetat wird als Tablette mit einer Wirkstärke von 250 mg bzw. 500 mg dargereicht. Die empfohlene Tagesdosis lässt sich mit den vorgegeben Wirkstärken der Tabletten nur schwer dosieren, somit wurde die tägliche Dosis für die Berechnung angepasst</p> <p>AUC: Area Under the Curve; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-5, 9, 11-13). Die Berechnungen zum Jahresdurchschnitt pro Patientin im Falle der Paclitaxel Monotherapie basieren auf dem Studienbericht (6). Für die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombinationstherapie Carboplatin + Paclitaxel wurde die aktuell gültige Leitlinie und die dort empfohlene Dosierung als Berechnungsgrundlage herangezogen (8).

Generell wurde für das fixdosierte Pembrolizumab der Verbrauch pro Gabe (Zyklus) mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert. Daraus ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (14) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (15). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere

Durchschnittsgewicht standardisiert (16). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche Körperoberfläche der Frauen berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und das durchschnittliche Körpergewicht bei 68,7 kg (14).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (15):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 71,84$$

$$O(\text{♀}) = 1,76462042 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich für Frauen die durchschnittliche KOF von 1,76 m², mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen errechnet (1,76 m², siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosis werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert.

Bei den Arzneimitteln, die in einer Dosisspanne verabreicht werden können, wurde jeweils das obere und untere Ende der Spanne dargestellt und für beide Enden berechnet. Ebenso wurden für die Minimal- und Maximaldosis die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

In der aktuell gültigen Leitlinie wird eine Carboplatin-Dosis von AUC 5-6 empfohlen (8). Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgt anhand der Calvert Formel (17):

$$\text{Carboplatin-Dosis} = \text{Ziel-AUC} \times (\text{glomeruläre Filtrationsrate} + 25)$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wird anhand folgender Formel berechnet (17):

$$GFR = \text{Geschlecht} \times ((140 - \text{Alter}) / \text{Serumkreatinin}) \times (\text{Gewicht} / 72)$$

Gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes betrug in Deutschland im Jahr 2017 das durchschnittliche Alter für Frauen 45,7 Jahre (18). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben (19). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert für Frauen von 0,75 mg/dl. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem Mikrozensus 2017 entnommen (14). In Deutschland liegt das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Frau bei 68,7 kg (14).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (17):

$$GFR(\text{♀}) = 0,85 \times ((140 - 45,7) / 0,75) \times (68,7 / 72)$$

$$GFR(\text{♀}) = 102,0 \text{ ml/min}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = AUC 5 \times (102,0 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = 635,0 \text{ mg}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = AUC 6 \times (102,0 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = 762,0 \text{ mg}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 635-762 mg für die Kombination mit Paclitaxel, die einmal pro Zyklus verabreicht wird.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 100 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 €b (1,77 €c; 170,17 €d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenvatinib	Lenvima® Eisai 10 mg Hartkapseln 30 Stück: Taxe-VK = 1.853,21 €	1.748,88 € ^b (1,77 € ^c ; 102,56 € ^d) Entspricht 58,30 € pro Stück
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Cisplatin	CISPLATIN Lösung Ribosepharm 50 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Stück: Taxe-VK = 47,46 €	43,96 € ^b (1,77 € ^c ; 1,73 € ^d)
Doxorubicin	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 10 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Stück: Festbetrag = 40,04 €	35,98 € ^b (1,77 € ^c ; 2,29 € ^e)
	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 50 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Stück: Festbetrag = 150,99 €	138,15 € ^b (1,77 € ^c ; 11,07 € ^e)
	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Stück: Festbetrag = 285,52 €	283,75 € ^b (1,77 € ^c ; 0,00 € ^f)
	DOXO CELL 150 mg Injektionslösung (Stadapharm) 1 Stück: Festbetrag = 418,08 €	416,31 € ^b (1,77 € ^c ; 0,00 € ^f)
Carboplatin	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 50 mg/5 ml Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 34,38 €	31,50 € ^b (1,77 € ^c ; 1,11 € ^d)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 150 mg/15 ml Inf.-L.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 82,79 €	77,62 € ^b (1,77 € ^c ; 3,40 € ^d)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 600 mg/60 ml Inf.-L.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 300,57 €	285,06 € ^b (1,77 € ^c ; 13,74 € ^d)
Paclitaxel	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 30mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 101,89 €	95,81 € ^b (1,77 € ^c ; 4,31 € ^d)
	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 300mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 891,00 €	847,47 € ^b (1,77 € ^c ; 41,76 € ^d)
	PACLITAXEL Kabi 6 mg/ml 150 mg Infusionslsg.-Konz. 1 Stück: Taxe-VK = 450,59 €	427,96 € ^b (1,77 € ^c ; 20,86 € ^d)
Medroxyprogesteron-acetat	MPA 250 HEXAL Tabletten 50 Stück: Taxe-VK = 104,57 €	97,62 € ^b (1,77 € ^c ; 5,18 € ^d) Entspricht 1,95 € pro Stück
	MPA 500 HEXAL Tabletten	334,65 € ^b (1,77 € ^c ; 19,07 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	100 Stück: Taxe-VK = 355,49 €	Entspricht 3,35 € pro Stück
Megestrolacetat	MEGESTAT 160 mg Tabletten 30 Stück: Taxe-VK = 493,96 €	465,45 € ^b (1,77 € ^c ; 26,74 € ^d) Entspricht 15,52 € pro Stück
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01.10.2021)</p> <p>b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte</p> <p>c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>e: Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>f: Bei dieser Handelsform fällt aufgrund des Solitärstatus kein Generikarabatt an</p> <p>Abs.: Absatz; Dsfl.: Dosierungsflasche; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01. Oktober 2021.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Vom Wert des Festbetrages wurden 10 % des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Abs. 1 § 130 SGB V abgezogen.

Für Doxorubicin in den Wirkstärken 100 mg und 150 mg wurden die Rabatte auf Basis der Festbeträge nicht veranschlagt, da für diese Wirkstärken ein Solitärstatus besteht.

Die Behandlung der Patientinnen mit einer Best-Supportive-Care-Therapie erfolgt kontinuierlich (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-25).

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-19) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-20) werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Jährliche Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Lenvatinib (LENVIMA® Eisai)	Pembrolizumab:	99.706,18 € ^a	142.262,26 €^a
	Lenvatinib:	42.556,08 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Monotherapien</i>			
Cisplatin	Cisplatin	1.142,96 €- 3.824,52 €	1.142,96-3.824,52 €^b
Doxorubicin	Doxorubicin	2.331,34 €-3.121,25 €	2.331,34 €-3.121,25 €^c
Paclitaxel	Paclitaxel	16.690,44 €	16.690,44 €
<i>Kombinationstherapien</i>			
Cisplatin + Doxorubicin	Cisplatin:	571,48 €-764,90 € ^d	2.969,46 €-3.951,48 €
	Doxorubicin:	2.397,98 €-3.186,58 € ^e	
Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin:	5.508,14 €-6.858,73 € ^f	21.921,22 €-23.271,80€
	Paclitaxel:	16.413,07 €	
<i>Endokrine Therapien</i>			
Medroxyprogesteron-acetat	Medroxyprogesteron-acetat	711,75 €-1.576,80 €	711,75-1.576,80 €^{g, h}
Megestrolacetat	Megestrolacetat	2.832,40 €-11.325,95 €	2.832,40-11.325,95 €ⁱ
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Unabhängig von einer Behandlung alle drei bzw. sechs Wochen b: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 50 mg/m ² KOF alle vier Wochen; als Obergrenze dient die Dosierung mit 20 mg/m ² KOF pro Tag über fünf Tagen alle drei Wochen c: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 80 mg/m ² KOF für 5,6 Behandlungstage; als Obergrenze dient die Dosierung mit 50 mg/m ² KOF für 11 Behandlungstage			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
<p>d: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 20 mg/m² KOF alle vier Wochen; als Obergrenze dient die Dosierung mit 20 mg/m² KOF alle drei Wochen</p> <p>e: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 60 mg/m² KOF für 7,5 Behandlungstage; als Obergrenze dient die Dosierung mit 30 mg/m² KOF für 18,3 Behandlungstage</p> <p>f: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 635 mg (AUC 5) alle drei Wochen; als Obergrenze dient die Dosierung mit 762 mg (AUC 6) alle drei Wochen</p> <p>g: Die empfohlene Tagesdosis von Medroxyprogesteronacetat beträgt 300-600 mg. Medroxyprogesteronacetat wird als Tablette mit einer Wirkstärke von 250 mg bzw. 500 mg dargereicht. Die empfohlene Tagesdosis lässt sich mit den vorgegeben Wirkstärken der Tabletten nur schwer dosieren, somit wurde die tägliche Dosis für die Berechnung angepasst.</p> <p>h: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 250 mg an 365 Tagen; als Obergrenze dient die Dosierung mit 625 mg an 365 Tagen</p> <p>i: Als Untergrenze dient die Dosierung mit 80 mg an 365 Tagen; als Obergrenze dient die Dosierung mit 320 mg an 365 Tagen</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche</p>			

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patientin und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt. Im Falle von oral verabreichten Arzneimitteln wurde der Preis pro Filmtablette bzw. Hartkapsel berücksichtigt. Die Behandlung der Patientinnen mit einer Best-Supportive-Care-Therapie erfolgt kontinuierlich (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-25).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient

erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
Lenvatinib (LENVIMA® Eisai)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Bestrahlung nicht in Frage kommt			
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Monotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 oder 5	17,4 ^a oder 87 ^c Oder: 13 ^d oder. 65 ^e
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg.	1 oder 5	17,4 ^a oder 87 ^c Oder: 13 ^d oder. 65 ^e
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-Lsg.	1 oder 5	17,4 ^a oder 87 ^c Oder: 13 ^d oder. 65 ^e
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1 oder 5	17,4 ^a oder 87 ^c Oder: 13 ^d oder. 65 ^e
Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	5,6-11 ^f
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	5,6-11 ^f
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	39 ^g
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2	78 ^g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	1	39 ^g
		Cimetidin 300 mg/Tag, i. v.	1	39 ^g
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	39 ^g
<i>Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin (<i>bei Verabreichung in Kombination mit Doxorubicin</i>)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4 ^a oder 13 ^d
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg.	1	17,4 ^a oder 13 ^d
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-Lsg.	1	17,4 ^a oder 13 ^d
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	17,4 ^a oder 13 ^d
Doxorubicin (<i>bei Verabreichung in Kombination mit Cisplatin</i>)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	7,5-18,3 ^f
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	7,5-18,3 ^f
Carboplatin (<i>bei Verabreichung in</i>	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	1	17,4 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Kombination mit Paclitaxel)</i>	rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	parenteralen Zubereitung		
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17,4 ^a
<i>Paclitaxel (bei Verabreichung in Kombination mit Carboplatin)</i>	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4 ^a
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2	34,8 ^a
		Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	1	17,4 ^a
		Cimetidin 300 mg/Tag, i. v.	1	17,4 ^a
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	17,4 ^a
<i>Endokrine Therapien</i>				
Medroxyprogesteronacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder	Keine	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Bestrahlung nicht in Frage kommt			
Megestrolacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Keine	-	-
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Bei einer Gabe alle drei Wochen b: Bei einer Gabe alle sechs Wochen c: Bei einer Gabe über fünf Tage alle drei Wochen d: Bei einer Gabe alle vier Wochen e: Bei einer Gabe über fünf Tage alle vier Wochen f: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m² KOF. Die Gesamtdosis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell überschritten werden. g: Bei einer wöchentlichen Gabe für drei Wochen gefolgt von einer einwöchigen Pause EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; i. v.: intravenös; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1-5, 9, 11-13). Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patientinnen erforderlich sind.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patientinnen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patientinnen infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie zum Beispiel die Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin, Doxorubicin, Carboplatin und Paclitaxel, ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (3, 5, 9, 11, 12).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1).

Die Behandlungen mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Doxorubicin und Carboplatin erfolgen als intravenöse Kurzzeitinfusionen (1, 4, 5, 9).

Für die oral verabreichten Wirkstoffe Lenvatinib (LENVIMA®), Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen:

Cisplatin

Prä- und Posthydratation

Um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen (3). Etwa 2-12 Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:1,5 als Infusion über einen Zeitraum von 6-12 Stunden durchzuführen, wobei 0,5-1,5 (2,0) Liter/m² KOF zu infundieren ist. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine intravenöse Infusion von weiteren 2-3 Litern/m² KOF über einen Zeitraum von 6-12 Stunden vorgesehen. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 4,4-8,8 Litern pro Behandlung.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen (3). Sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegen, ist eventuell ebenfalls eine forcierte Diurese erforderlich. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 40 ml/m² KOF einer 20 %igen Mannitol-Lösung oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt. Daraus ergeben sich 70,4 ml pro Behandlung.

Paclitaxel*Prämedikation mit 20 mg Dexamethason*

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patientinnen vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (11). Hierzu zählt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason, die bei oraler Anwendung ca. 12 und 6 Stunden oder bei intravenöser Anwendung 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist.

Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patientinnen vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (11). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin, die 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist.

Prämedikation mit 300 mg Cimetidin

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patientinnen vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (11). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 300 mg Cimetidin, die 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab (in Kombination mit Lenvatinib)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	78,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cisplatin (als Monotherapie und bei Verabreichung in Kombination mit Doxorubicin)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg.,	16,20-24,30 €
Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-Lsg.	9,46 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	125,02-133,12 €
Doxorubicin (als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	88,45 €
Carboplatin (in Kombination mit Paclitaxel)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	88,45 €
Paclitaxel (als Monotherapie und in Kombination mit Carboplatin)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2,34 €
Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	3,07 €
Cimetidin 300 mg/Tag, i. v.	3,96 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	108,72
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; i. v. intravenös; mg: Milligramm	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (20).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (21). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusionszeiten:

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig. Eine Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02101 mit 18,36 € abzurechnen (20).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit Natriumchloridlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % und der benötigten Menge mit 16,20-24,30 € pro Behandlung beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 20 %iger Mannitol-Lösung werden anhand der Mannitol Infusionslösung und der benötigten Menge mit 9,46 € je 250 ml abgeleitet. Die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason wird mit 2,34 € pro Behandlung berechnet. Die Kosten der Prämedikation mit 50 mg Diphenhydramin werden mit 3,07 € pro Behandlung beziffert. Bei der Prämedikation mit 300 mg Cimetidin ergibt sich ein Preis von 3,96 € pro Behandlung (22). Für Dexamethason und Cimetidin wurden die Rabatte auf Basis der Festbeträge nicht veranschlagt, da für diese Wirkstärken ein Solitärstatus besteht.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			1.365,03 €
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	64,82 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			682,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Monotherapien</i>			
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.053,00-7.047,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg.	210,60-2.114,10 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-Lsg.	123,03-823,37 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	238,68-1.597,32 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			1.625,31-11.581,79 €
Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	453,60-891,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	41,72-81,95 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			495,32-972,95 €
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3.159,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	716,04 €
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	182,27 €
		Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	119,57 €
		Cimetidin 300 mg/Tag, i. v.	154,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Bestrahlung nicht in Frage kommt		
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			4.331,32 €
<i>Kombinationstherapien</i>			
Cisplatin (bei Verabreichung in Kombination mit Doxorubicin)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.660,50-2.891,70 €
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg.	210,60-422,82 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-Lsg.	123,03-164,67 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	238,68-319,46 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	55,88-136,34
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			2.288,69-3.934,99 €
Carboplatin (bei Verabreichung in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	81,32 €
		Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	53,35 €
		Cimetidin 300 mg/Tag, i. v.	68,90 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			3.471,47 €
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt		
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; i. v. intravenös; mg: Milligramm			

Die Zusatzkosten pro Patientin ergeben sich aus den in Tabelle 3-22 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-23 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 21-Tage-Zyklus + Lenvatinib (LENVIMA®)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	142.262,26 €	129,63 €	1.235,40 €	143.627,29 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 42-Tage-Zyklus + Lenvatinib (LENVIMA®)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	142.262,26 €	64,82 €	617,70 €	142.944,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem	1.142,96- 3.824,52 €	572,31- 4.534,79 €	1.053,00- 7.047,00 €	2.768,27- 15.406,31 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt				
Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	2.331,34-3.121,25 €	41,72-81,95 €	453,60-891,00 €	2.826,66-4.094,20 €
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder	16.690,44 €	1.172,32 €	3.159,00 €	21.021,76 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Bestrahlung nicht in Frage kommt				
<i>Kombinationstherapien</i>					
Cisplatin + Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	2.969,46- 3.951,48 €	628,19- 1.043,29 €	1.660,50- 2.891,70 €	5.258,14- 7.886,48 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	21.921,22- 23.271,80€	652,67 €	2.818,80 €	25.392,68- 26.743,27 €
<i>Endokrine Therapien</i>					
Medroxyprogesteronacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem	711,75- 1.576,80 €	-	-	711,75- 1.576,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt				
Megestrolacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	2.832,40-11.325,95 €	-	-	2.832,40-11.325,95 €
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Patientenindividuell unterschiedlich ^a			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Der G-BA versteht Best-Supportive-Care als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (23) Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten können sich die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Aufgrund dessen werden die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenkasse</p> <p>Quelle: (22)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 2.113–5.071 Patientinnen geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patientinnen, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden können.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patientinnen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patientinnen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 775 brachen 32,5 % der Patientinnen die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patientin, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patientinnen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung der Patientin generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder der Patientin.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1-5, 9, 11-13).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Oktober 2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 3. Quartal 2021) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (20, 21).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (14). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (15).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: November 2021.
3. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand: Dezember 2018.
4. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml. Stand: August 2020.
5. STADAPharm GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2021.
6. Eisai Inc. 155 Tice Boulevard. Woodcliff Lake. New Jersey 07677. USA. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. 2021.
7. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2017.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Version 1. 2018.
9. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. FACHINFORMATION/ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
10. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. FACHINFORMATION/ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
11. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel. Stand: Juni 2019.
12. Hexal AG. Fachinformation MPA HEXAL® Stand: Januar 2021.
13. Bausch Health Ireland Limited. Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. Stand: August 2020.
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 01.10.2021]
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: . 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]

17. MEDSCAPE. Carboplatin AUC Dose Calculation (Calvert formula) - MedCalc 3000. 2021. Verfügbar unter: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>. [Zugriff am: 01.10.2021]
18. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland. Verfügbar unter: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>. [Zugriff am: 01.10.2021]
19. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2021. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>. [Zugriff am: 01.10.2021]
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
21. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/2020-12_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_15.12.2020.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
22. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2021.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-236. Stand: 30. Oktober 2020

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiet

Endometriumkarzinom

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zulassungsstudie KEYNOTE-775

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit Lenvatinib 20 mg zum Einnehmen einmal/Tag.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Lenvatinib wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten, mittels BICR bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder im Falle von Pembrolizumab bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Gabe der Studienmedikation konnte bei gemäß RECIST-v1.1-

Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte und die Behandlung vertragen wurde.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA® insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA® wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA® wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, abgesehen von Kindern und Jugendlichen mit klassischem HL, nicht erwiesen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-775

Patienten mit Endometriumsarkom, Karzinosarkom, vorbestehender Fistel vom Grad ≥ 3 , nicht-kontrolliertem Blutdruck ($> 150/90$ mmHg), signifikanten kardiovaskulären Beeinträchtigungen oder Ereignissen innerhalb der letzten 12 Monate bzw. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang

zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient den Patientenpass immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Eine klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>3. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zu HNSCC (KN040) und</p> <p>in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	<p>4Q 2021 4Q 2024</p>
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	<p>4Q 2023</p>
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib-Monotherapie als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC)</p>	<p>3Q 2021</p>
<p>6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie KN177 einreichen: Eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie versus global anerkannter Standardtherapien des CRC bei Patienten mit lokal bestätigtem dMMR- oder MSI-H-mutationspositiven, nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC, die vorher keine Chemotherapie für ihr nicht resezierbares oder metastasierendes CRC erhalten hatten</p>	<p>3Q 2021</p>
<p>CRC: Kolorektalkarzinom; HL: Hodgkin-Lymphom; DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; IHC: Immunhistochemisch; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2:</p>	

Beschreibung	Fällig am
Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: Rezidivierend oder refraktär; RCC: Renal Cell Carcinoma; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-27 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Quelle: (2) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-28 beschrieben.

Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	<p>Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis</p> <p>Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose</p> <p>Hyperthyreose Grad ≥ 3</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*</p> <p>Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.</p>
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
<p>Hepatitis</p> <p>HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.</p>	<p>Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*</p>
	<p>Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)</p>	dauerhaftes Absetzen
	<p>Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT</p>	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	<p>Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*</p>
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3) Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben* dauerhaftes Absetzen dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert</p>		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-28 nicht anders festgelegt.

KEYTRUDA® in Kombination mit Lenvatinib

Bei Anwendung in Kombination mit Lenvatinib sollte gegebenenfalls die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln unterbrochen werden. Lenvatinib sollte unterbrochen, die Dosis reduziert oder abgesetzt werden, entsprechend den Anweisungen zur Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab in der SmPC von Lenvatinib. Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

Art der Anwendung

KEYTRUDA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit

anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis

(einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei

Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Müdigkeit/Erschöpfung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung der Infusion

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht

sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] ist als Referenz diesem Dossier beigefügt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. MSD Sharp & Dohme B.V. Risikomanagement-Plan (RMP) v 33.0 Pembrolizumab, Stand: Oktober 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA[®]. Stand: November 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand November 2021 sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.